



MESTCELAANDOENINGEN BIJ HET EHLERS-DANLOS SYNDROOM

VOOR NIET-EXPERTS

BRON: THE EHLERS-DANLOS SOCIETY. Dit artikel is een bewerking van Suranjith L. Seneviratne, Anne Maitland en Laurence Afrin, bewerkt door Benjamin Guscott 2017. Mastcelaandoeningen bij het Ehlers-Danlos-syndroom. *Am J Med Genet Deel C Semin Med Genet* 175C:226–236.

Mestcellen (MC's) zijn cellen die een belangrijke rol spelen in uw immuunsysteem en uw lichaam vertellen wanneer het moet reageren op dingen die er niet zouden moeten zijn. Wanneer het immuunsysteem niet goed werkt, kunnen MC's problemen veroorzaken. MC's kunnen betrokken zijn bij allergieën, zenuwproblemen en bindweefselaandoeningen. Het doel van dit rapport is om een overzicht te geven van de MC-biologie en recent onderzoek naar hoe mestcellen betrokken kunnen zijn bij aandoeningen zoals het Ehlers-Danlos Syndroom (EDS).

Inleiding: mestcellen en hun eigenschappen

Mestcellen (MC's) werden voor het eerst ontdekt in de late 19de eeuw door de Duitse arts en wetenschapper Paul Erlich. Hij zag een nieuw type cel rond bloedvaten en bindweefsel dat grote korrels leken te bevatten. Erlich geloofde ten onrechte dat deze cellen anderen voedden, de zogenaamde "Mastzellen" (Duits voor "vetmestende cellen"). Mestcellen maken eigenlijk deel uit van het immuunsysteem en beschermen het lichaam tegen parasieten en andere dingen die er niet zouden moeten zijn.

MC's ontwikkelen zich uit bloedstamcellen in het beenmerg en veranderen dan verder, afhankelijk van waar in het lichaam ze terechtkomen. In tegenstelling tot andere immuuncellen is het normaal dat volwassen (volledig veranderde) MC's rond het weefsel blijven waar ze naartoe zijn verplaatst (zoals zenuwen en bloedvaten). Mestcellen werken door te worden "geactiveerd" door dingen die het lichaam als potentieel schadelijk interpreteert, de mestcellen geven vervolgens histamine en andere moleculen af aan het omringende weefsel om een reactie van het lichaam te signaleren, wat leidt tot zwelling, warmte en roodheid (ontsteking). MC's zijn vooral bekend om hun rol bij allergische reacties zoals astma, voedselallergie en anafylaxie, maar recent onderzoek suggereert dat ze ook een rol kunnen spelen bij veel niet-allergische aandoeningen.

Mestcellen, bindweefsel en mestcelactiveringsstoornis

Cellen van het lichaam worden omgeven en ondersteund door een netwerk genaamd de Extracellulaire Matrix (ECM), dat kan bestaan uit structurele materialen zoals collageen. Structurele materialen zoals collageen spelen een belangrijke rol in het bindweefsel van het lichaam in het algemeen en worden geassocieerd met de Ehlers-Danlos Syndromen (EDS). MC's kunnen zich aan de ECM hechten, wat op zijn beurt hun gedrag verandert. EDS, als een bindweefsel-aandoening, zou de ECM voldoende kunnen veranderen om een verandering in het MC-gedrag te veroorzaken.

Mestcelactivatiestoornis (MCAD) is een aandoening waarbij iemand een verhoogde activiteit van MC's heeft. Een deel van de mensen met het hypermobile type EDS (hEDS) heeft ook MCAD, wat leidt tot de mogelijkheid van een verband tussen de aandoeningen; onderzoek lijkt deze link te ondersteunen. In één onderzoek had 66% van de patiënten met zowel een hoge hartslag bij het staan (posturaal tachycardiesyndroom of POTS) als EDS ook symptomen die pasten bij een vorm van MC-activering.

Kenmerken van MCAD

De kenmerken van MCAD bij patiënten kunnen zeer gevarieerd zijn, waarschijnlijk vanwege de genetische verschillen van elke persoon. Symptomen kunnen onder andere jeuk, roodheid en schade aan de huid, diarree of pijn in de buik zijn. Veelvoorkomende triggers van MCAD zijn: alcohol, hitte, drugs, invasieve procedures (chirurgie, biopsie, endoscopie), insectensteken, hoge lichaamstemperatuur (koorts) of infectie, inspanning, fysiek contact (druk, wrijving), emoties/stress.

Laboratoriumtests moeten gericht zijn op het testen van bloed- en urinemonsters op chemicaliën die specifiek zijn voor MC's, hoewel sommige van deze tests ofwel niet goed genoeg zijn voor een juiste diagnose, meestal niet beschikbaar zijn voor een huisarts, of duur zijn. Een arts wil misschien de spiegels van sommige of alle van de volgende moleculen testen: serumtryptase, plasmahistamine, prostaglandine (PG)D₂, evenals urinair (willekeurig en 24-uurs) histamine, N-methylhistamine (NMH), PGD₂, 11- β -PGF₂ α en leukotriëen (LT) E₄. Het nemen van een klein monster van de darm en testen op MC's kan nuttig zijn. Sommige van de geteste moleculen blijven niet lang in het lichaam of kunnen buiten het lichaam afbreken, dus bij het verzamelen en bewaren van deze monsters moet hier rekening mee worden gehouden. Negatieve tests bij mensen met vermoede MCAD moeten mogelijk worden herhaald wanneer de patiënt duidelijkere symptomen heeft.

Behandeling van MCAD

Het is niet bekend of EDS en MCAD tegelijk hebben de behandelmethodes zou beïnvloeden. MCAD is momenteel ongeneeslijk; met uitzondering van een zeldzaam subtype dat vast mastocytoom wordt genoemd, is de therapie beperkt tot het onder controle houden van de symptomen. Een competente arts is van cruciaal belang voor een succesvolle behandeling van de meeste complexe ziekten, waaronder MCAD. De afwezigheid van een lokale "dokter/partner" die de patiënt op betrouwbare wijze kan helpen toegang te krijgen tot lokale en externe gezondheidszorg, kan ertoe leiden dat de MCAD-patiënt moeite heeft om controle over zijn ziekte te krijgen en vervolgens te behouden.

Het is belangrijk om erachter te komen wat de symptomen veroorzaakt en deze dingen te vermijden (voedsel, chemicaliën, medicijnen of andere oorzaken). Het is belangrijk op te merken dat MCAD-patiënten een reactie kunnen vertonen op niet-medicamenteuze ingrediënten in een medicijn. Als er een reactie optreedt na de eerste paar doses van een nieuw medicijn, moeten de ingrediënten worden beoordeeld om een mogelijke oorzaak te vinden en vervolgens moeten er alternatieven worden gevonden. MCAD-patiënten hebben mogelijk op maat gemaakte formuleringen van hun medicijnen nodig. Sommige patiënten reageren op een reeks voedingsmiddelen; het verwijderen van ingrediënten uit

het dieet en het vervolgens één voor één opnieuw introduceren (een eliminatiedieet) kan sommige, maar niet al deze patiënten helpen. Het is belangrijk om zoveel mogelijk hetzelfde te houden: gelijktijdig wisselen van medicatie kan verwarring veroorzaken als een reactie opnieuw optreedt.

Ondanks de vermoeidheid en slechte gezondheid die veel MCAD-patiënten ervaren, moeten ze worden aangemoedigd om regelmatig te sporten. Dit mag alleen binnen de individuele tolerantiegrens zijn die elke patiënt waarschijnlijk uit ervaring heeft geleerd. Dit komt omdat overbelasting bij sommige patiënten een opflakking van MC-activering kan veroorzaken. Aangezien het al lang bekend is dat zowel fysieke als psychologische stress MC's activeren, kunnen dingen die stress verminderen (bv. psychotherapie) nuttig zijn. Desensibilisatietherapie (langzaam toenemende blootstelling aan datgene wat allergie veroorzaakt) kan worden overwogen.

Alle patiënten die aan een extreme reactie (anafylaxie) kunnen lijden, moeten twee zelfinjecteerbare epinefrine-apparaten worden voorgeschreven en moeten worden aangeleerd hoe en wanneer ze deze moeten gebruiken. Van veel medicijnen is aangetoond dat ze MCAD-patiënten aanzienlijk helpen, maar er zijn nog geen methodes om te voorspellen wie op welk medicijn zal reageren en wie niet. Medicamenteuze behandeling moet worden afgestemd op de individuele patiënt, aangezien hun tolerantie en het voordeel dat het hen oplevert de neiging hebben te variëren. Veelgebruikte medicijnen zijn H1- en H2-antihistaminica, natriumcromoglicaat, ketotifen, omalizumab en de leukotrieen-receptorblokkers. Andere medicijnen die patiënten nuttig kunnen vinden, zijn onder meer: vitamine C, aspirine, flavon-analogen en cannabinoïden. Medicijnen moeten meestal één voor één worden toegevoegd, met een voldoende tijdsinterval tussen de toevoegingen van opeenvolgende medicijnen. Sommige patiënten moeten met een lagere dosis beginnen en deze vervolgens geleidelijk opdrijven tot een standaarddosis. Patiënten moeten weten dat het enkele weken kan duren voordat effecten optreden.

Een breed scala aan ondersteunende medicijnen wordt gebruikt door de MCAD-populatie, waaronder decongestiva, luchtwegverwijders, anti-emetica, protonpompremmers, antidepressiva van verschillende klassen (bv. tricyclische middelen), darmmotiliteitsmiddelen, micronutriëntensupplementen, pancreasenzym-supplementen, botversterkende middelen en tumornecrosefactor (TNF) alfa-antagonisten.

Naast vermoeidheid is pijn een van de meest voorkomende symptomen van MCAD. NSAID's zoals aspirine en ibuprofen helpen sommige patiënten, maar zijn triggers (mogelijk in anafylactische mate) bij anderen en moeten voorzichtig worden opgestart. Ook verdovende middelen zijn veelvoorkomende triggers; fentanyl, tramadol en hydromorfon worden doorgaans beter verdragen dan andere bij MCAD-patiënten. Soms blijken andere klassen van op MC gerichte middelen, meestal zonder analgetisch effect, toch analgetisch te zijn (antihistaminica kunnen bijvoorbeeld chronische migraine-hoofdpijn verlichten bij sommige MCAS-patiënten).

Er zijn geen grote onderzoeken van goede kwaliteit naar een interventie voor MCAD. Zowel de patiënt als de behandelende arts moeten een methodische benadering volgen bij het uitproberen van de vele therapieën die kunnen helpen, waarbij zoveel mogelijk moet worden beperkt tot één verandering per keer. De meeste van dergelijke behandelingsonderzoeken hoeven slechts 1-2 maanden te duren, meestal beginnend met lage doses en stapsgewijs escaleren als wordt getolereerd om een effectieve dosering te identificeren. Bij gebrek aan een meer wetenschappelijk onderbouwde strategie op dit moment, is te werk gaan in volgorde van behandelingskosten vaak de meest redelijke benadering.